**Definizione ed incidenza**

La sindrome di Rubinstein-Taybi (RSTS tipo 1 OMIM #180849 e tipo 2 OMIM #613684) è una condizione plurimalformativa con base genetica, descritta per la prima volta nel 1963.

È una condizione ultra-rara, che colpisce circa una persona su 125.000 nati vivi. Non ci sono distinzioni in termini di sesso e etnia, in quanto colpisce in egual misura sia i maschi che le femmine, ed è stata descritta tanto nella razza caucasica quanto nelle popolazioni asiatiche ed africane (sebbene in queste ultime il numero di casi presenti in letteratura sia più esiguo, probabilmente dovuto a motivi socioeconomici e ad un minor numero di pubblicazioni).

**Quadro clinico**

Il fenotipo della RSTS è estremamente ampio e variabile da soggetto a soggetto. Il sospetto clinico viene posto in presenza dei seguenti 4 elementi clinici: tratti peculiari del volto (che includono impianto basso anteriore e talvolta posteriore dei capelli, sopracciglia lunghe, ciglia folte, down-slanting delle fessure palpebrali, radice nasale ampia, naso sporgente con columella che si estende oltre le ali nasali, labbra sottili, lieve micrognatia e tipico sorriso “grimacing”), pollici ed alluci larghi, ritardo di crescita post-natale con tendenza a sviluppare sovrappeso ed obesità dall’adolescenza, ritardo psicomotorio/disabilità intellettiva di grado moderato che tende a ridursi con l’età.

Si ha inoltre un coinvolgimento multiorgano e multisistemico con diversa gravità clinica. Possono essere presenti:

* malformazioni del sistema nervoso centrale: che includono dismorfismi a carico del corpo calloso, del cervelletto e del tronco encefalo, idrocefalo, anomalia di Arnold-Chiari con o senza siringomelia, malformazione di Dandy-Walker, discesa o ancoraggio del cono midollare
* anomalie elettroencefalografiche non specifiche con o senza epilessia
* difetti ortopedici: rappresentati da scoliosi dai 10 anni, iperlassità legamentosa ed articolare, morbo Perthes-like e malformazioni delle vertebre cervicali con possibile stenosi della giunzione cervicomidollare
* anomalie oculari: stenosi dei dotti lacrimali con congiuntiviti ricorrenti, strabismo, miopia e coloboma
* problematiche ORL: otiti ricorrenti con possibile ipoacusia sia trasmissiva che neurosensoriale, infezioni respiratorie ricorrenti e apnee ostruttive in sonno
* difetti odontoiatrici: cuspidi ad artiglio, denti sovrannumerari ed ipoplasia dello smalto dentale
* cardiopatie congenite: di solito costituite da un difetto unico quali pervietà del dotto atriale, difetto interventricolare o interatriale, stenosi della valvola polmonare o aortica, coartazione aortica e cuore sinistro ipoplasico
* problematiche gastroenterologiche: reflusso gastroesofageo nei primi mesi di vita e alvo stitico negli anni successivi con possibile megacolon
* malformazioni congenite renali con rischio di infezioni ricorrenti
* anomalie genitali: criptorchidismo nei maschi e più raramente utero bifido nelle femmine
* tendenza alla formazione di cheloidi
* aumentato rischio oncologico, sebbene non è noto un istotipo ricorrente.

Ad oggi, sono infine note alcune minime variazioni nel quadro clinico a seconda del gene mutato sottostante.

* 1. **Eziologia**

Sul piano casuale, la RSTS può essere associata a mutazioni in 2 geni: *CREBBP*, localizzato in posizione 16p13.3, ed *EP300*, localizzato in posizione 22q13.2.

Mutazioni a carico del gene *CREBBP* sono responsabili di circa il 50-70% delle diagnosi cliniche di RSTS mentre mutazioni a carico del gene *EP300* sono causative di circa il 5-8% delle diagnosi cliniche. Nella maggioranza dei casi (circa il 74-86%) il difetto molecolare è rappresentato da mutazioni puntiformi con effetto di aploinufficienza (frameshift, nonsenso, missenso) mentre in una minoranza (circa il 14-26%) da riarrangiamenti cromosomici (delezioni, traslocazioni, inversioni).

In circa il 25-30% dei soggetti con diagnosi clinica di RSTS, tuttavia, il difetto molecolare sottostante non viene identificato.

* 1. **Follow-up**

La presa in carico di un paziente con RSTS è necessariamente multidisciplinare. Di seguito sono illustrati gli approfondimenti clinici e strumentali per i pazienti con RSTS in età pediatrica, secondo le Raccomandazioni Italiane.

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Alla diagnosi | 6 m | 12 m | 18 m | 24 m | 30 m | 36 m | Adolescenza |
| Neuroimaging (sistema nervoso centrale e midollo spinale) | X |  |  |  |  |  |  | X |
| Valutazione neuropsichiatrica | X |  |  |  |  |  |  | X |
| Visita audiologica | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Visita oculistica | X | X |  | X |  | X |  | X |
| Visita ortopedica | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Visita cardiologica | X |  |  |  |  |  |  | X |
| Imaging renale | X |  |  |  |  |  |  | X |
| Visita odontoiatrica |  |  | X | X | X | X | X | X |
| Visita endocrinologica | X |  |  |  |  | X |  | X |

Qualora emergessero problematiche cliniche, i tempi e le modalità dei successivi controlli verranno indicati dal collega specialista.